

Предлагаемая вашему вниманию статья носит ярко выраженный дискуссионный характер и никоим образом не должна рассматриваться читателями как прямое руководство к действию. Тем не менее, редакция сочла ее публикацию очень полезной, так как затронутая в ней проблема слепого следования цифрам, освещенным нормативными документами, всегда была и остается актуальной.

Безусловно, можно в чем-то согласиться с авторами, а о чем-то поспорить. Так, техническую и особенно экономическую целесообразность снижения скорости воздуха (и, соответственно, кратности воздухообмена) во многих чистых помещениях (разумеется, при условии строгого инструментального контроля за соблюдением требуемого технологией класса чистоты) давно подчеркивают многие как зарубежные, так и отечественные эксперты. Не менее – если не более – критикуемым является положение GMP EC о необходимости

пробоотбора одного кубического метра воздуха при измерении концентрации частиц для аттестации чистого помещения. А, например, критика авторами статьи требований GMP EC (в отличие от GMP США) по контролю частиц размером 5 мкм представляется во многом бездоказательной и необоснованной.

Однако, все же основная идея статьи – относиться к приведенным в нормативных документах параметрам не как к догме, а как к начальной точке для оценки: является ли приведенное значение оптимальным для конкретного случая вашего производства? сможете ли вы обеспечить требуемый уровень чистоты, если выберете более экономичный или эргономичный подход? сможете ли вы обеспечить инструментальный контроль и, соответственно, документированное доказательство вашей правоты? И если ответ на последние вопросы окажется положительным – действуйте смелее.

ФАКТЫ И ВЫМЫСЛЫ В МЕТРОЛОГИИ ЧИСТЫХ ПОМЕЩЕНИЙ

Лотар Гейл,
Cleanroom Consultancy,
и Дирк Станишевски,
BIS Prozesstechnik GmbH

Статья опубликована в журнале Journal of the IEST, том 53, № 1, 2010

В данной статье обсуждается ряд параметров чистых помещений. Критический анализ показывает, что рабочий диапазон некоторых параметров не рассматривается в должной мере ранними стандартами и руководствами, которые всё ещё используются регуляторными органами (например, Управлением по контролю продуктов питания и лекарственных препаратов США (FDA) и Европейским Союзом) и специалистами.

На практике диапазоны контролируемых параметров чистых помещений оказываются значительно шире, чем ожидается в соответствии с нормативными документами, особенно касательно скорости однонаправленного потока, перепада давления и других параметров. Многие методики измерения, такие как проверка целостности установленных HEPA-фильтров и измерение времени восстановления чистого помещения, также регламентируются более строго, чем этого требует необходимость.

Современные методы измерений параметров чистых помещений требуют

более тщательного определения нормативных показателей и большей гибкости при использовании тестовых процедур.

Перепад давления

Стандарт ИСО 14644-1 [1] предлагает два различных подхода к контролю границы раздела чистых помещений и зон: концепция замещения (низкий перепад давления/большой расход воздуха) и концепция перепада давления (высокий перепад давления/низкий расход воздуха). Согласно концепции замещения для эффективной изоляции одного чистого помещения от другого может быть достаточно минимального перепада давления, порождающего однонаправленный («замещающий») воздушный поток со скоростью более 0,2 м/с. По концепции перепада давления, однако, рекомендуется перепад давления 5–20 Па, создаваемый в чистом помещении для обеспечения постоянства избыточного давления. Концепция замещения подходит для «открытых» чистых помещений и зон с большим потоком воздуха из более чистой зоны в менее чистую, тогда как концепция

перепада давления является правильным решением для «закрытых» помещений с небольшими потоками через закрытые двери, стены и проёмы (шлюзы) в оборудовании.

В то время как концепция замещения предполагает фактически постоянную эксплуатацию, специфической проблемой концепции перепада давления является открытие дверей в смежные зоны (например, раздевалки между чистыми зонами), искажающее заданные значения избыточного давления воздуха в помещении. Следует принимать меры, чтобы избежать «необоснованного» нагнетания давления, вызванного тем, что система нагрева, кондиционирования и вентиляции воздуха (HVAC) пытается восстановить требуемые значения. Этого можно достичь, например, пренебрегая потерей давления из-за того, что дверь остаётся открытой некоторое время. Другим способом избежать «необоснованного» нагнетания давления является прием «перетекающего» потока, особенно если создание избыточного давления системой HVAC является наименее подходящим ва-



Рис. 1. Каскад перепада давлений, демонстрирующий пример изоляции зон путем применения концепции перепада давления и концепции перетекающих потоков

риантом из-за малого размера помещения. Такой «перетекающий» поток может снизить перепад давления в цепочке из двух-трёх разделок между чистыми помещениями (см. рис. 1). В этом примере каскада давлений между двумя помещениями – складом и помещением для стерилизации – установлен перепад давления в 20 Па с допустимым отклонением ± 5 Па. Для каждого из тамбур-шлюзов между двумя помещениями давление поддерживается за счёт потоков, перетекающих из смежных помещений, т.е. имеется саморегулирующийся перепад давления между двумя помещениями, управляемыми HVAC-системой. Допустим, что этот перепад давления для каждого из тамбуров-шлюзов (тамбур-1 и тамбур-2 на рис. 1) составляет около 5 Па, этого достаточно для поддержания скорости потока воздуха более 3,5 м/с (эквивалентно перепаду давления в 5 Па) против переноса загрязнений по воздуху. Зоны, защищаемые от загрязнений перетекающим потоком, требуют меньших перепадов давления, чем зоны, управляемые HVAC-системой помещения. Высокие перепады давления между смежными зонами могут оказывать неблагоприятное воздействие на непрерывный материальный поток между этими зонами.

Эффективность этих различных решений доказывает, что защита чистого помещения от взвешенных в воздухе загрязнений из смежных зон не зависит от точно заданного уровня перепада давления. Поэтому значения перепада давления – как указанные в EC GMP [2] 12,5 Па, так и в Руководстве FDA (US) [3] 10-15 Па – следует понимать как рекомендации, а не как жесткое требование.

Для того чтобы выбрать пределы допустимых отклонений, следует тщательно рассмотреть требования по контролю. Рекомендации стандарта ISO – «...Визуализация потоков, экспериментальная или смоделированная, может использоваться для демонстрации эффективности как концепции замещающего потока, так и перепада давления» – являются более важными, чем рекомендации Руководства FDA.

Скорость потока воздуха / распределение скоростей

Большое внимание в современной технологии чистых помещений уделяется требованию обеспечения скорости однонаправленного потока в 0,45 м/с

$\pm 20\%$ [3]. Контролирующие органы и пользователи считают само собой разумеющимся, что наблюдение за значением этого параметра оказывает значительное влияние на качество технологических операций, выполняемых в чистых помещениях [3]. Существующее определение проистекает из сформулированных в [4] первоначальных требований обеспечивать скорость воздушного потока 0,457 м/с. Хотя было доказано, что надёжно контролируемый вытесняющий поток воздуха может иметь скорость (в зависимости от источников тепла) 0,2 м/с (см. [5] и рис. 2), традиционные требования величины скорости воздушного потока 0,45 м/с являются стандартом для «ламинарного» или «однонаправленного» потока. Для компенсации воздействия внешних факторов, вносимых, например, источниками тепла, требуются более высокие скорости. С другой стороны, несмотря на точные значения скорости, приведённые в EC GMP [2] и нормах US FDA [3], некоторые неясности остаются. Вот ряд часто задаваемых вопросов:

- Относятся ли указанные значения к скорости воздушного потока сразу на выходе из фильтра или также к скорости на уровне рабочей поверхности?
- Включены ли допущения относительно времени работы, точек измерения, методики измерения?
- Как установить допустимые уровни погрешности?
- Каковы соображения относительно средней скорости потока и как усреднять измерения?

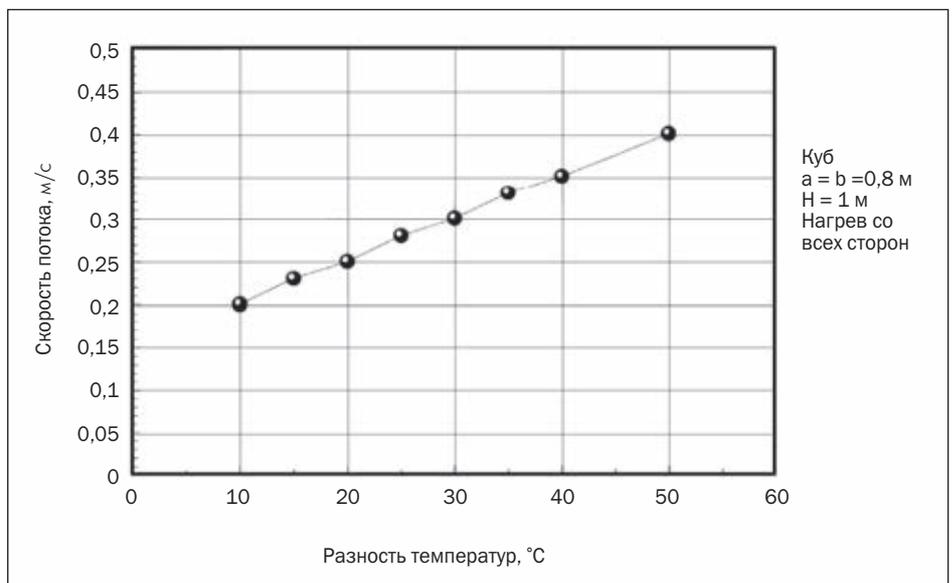


Рис. 2. Минимальная скорость потока воздуха, требуемая, чтобы предотвратить нарушения однонаправленности потока при разных перепадах температуры

Из-за локальных вариаций скорости потока воздуха трудно осуществлять мониторинг воздушного потока с удовлетворительной точностью. Поэтому при проведении повторных измерений следует избегать средних скоростей. Более подходящим являются повторные измерения в точно зафиксированных точках. Оптимальным решением для практически идеального постоянного потока воздуха кажутся воздуходувки с моторами постоянного тока, позволяющие одновременно измерять и контролировать воздушный поток на основании скорости вентилятора, потребления энергии и характеристики вентилятора.

Таким образом, значение скорости потока в $0,45 \text{ м/с} \pm 20\%$ является слишком точным и предполагает большую управляемость, чем имеет место быть на самом деле. Диапазон подходящих скоростей воздушного потока оказывается значительно шире, чем традиционно предполагаемый, так как даже при скорости ниже $0,45 \text{ м/с}$ можно создать однонаправленный поток. Поэтому пользователи должны сосредоточиваться не только на стандартных требованиях, но и разрабатывать специфические требования в зависимости от назначения чистого помещения и измерительного оборудования. Подходящим средством для демонстрации однонаправленного потока может быть его визуализация, что более показательнее, чем просто демонстрация соблюдения стандартных значений скорости потока.

Проверка установленных HEPA-фильтров на утечки

Текущие рекомендации FDA предлагают для проверки HEPA-фильтров на утечки традиционный фотометрический метод [3] с использованием диоктилфталата (DOP) в качестве тестового аэрозоля. Соответственно, отсутствуют рекомендации по использованию альтернативных методов и тестовых аэрозолей.

Менее токсичные соединения для генерации аэрозолей были исследованы в статье [6], где показана удовлетворительная корреляция результатов при использовании DOP и полиальфаолефина (PAO). Предлагаемый авторами метод контролируемой проверки на утечки использовался для демонстрации возможности замены DOP на ди(2-этилгексил)себацат (DEHS), имеющий большую доступность и лучшие характеристики [7] (см. рис. 3).

Так как фармацевтическая промышленность США предпочитает использовать фотометрический метод, а Европа – метод со счётчиком отдельных частиц,

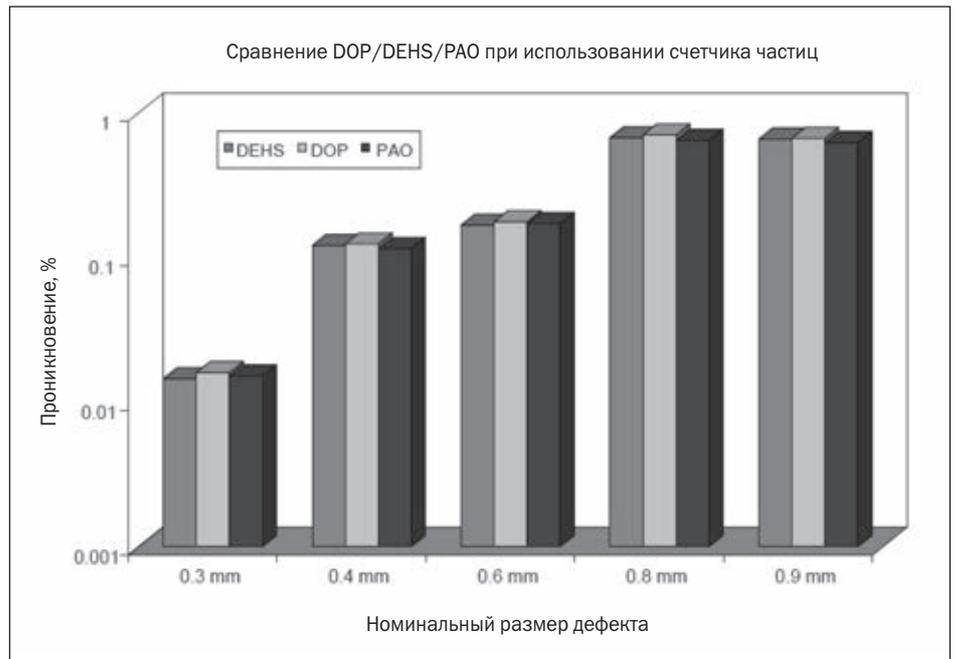


Рис. 3. Сравнение использования DOP/DEHS/PAO для проверки фильтров на утечки с использованием счётчика частиц

была изучена и подтверждена корреляция обоих методов, причём лучшую точность показали счётчики частиц (рис. 4) [7].

Таким образом, физико-химические свойства исследованных аэрозолей не оказывают влияния на результаты измерения протечек установленных HEPA-фильтров. Как указано в стандарте ИСО 14644-3 (В-6) [8], обе процедуры проведения измерений – с использованием фотометра и счётчика отдельных частиц – можно использовать для тестирования фильтров.

Время восстановления

«Время восстановления» характеристик определяется как время, требуемое, чтобы начальная (искусственно повышенная) концентрация частиц в чистом помещении снизилась в 100 раз. Это определение используется в стандарте ИСО 14644-3 Приложение В.12 и идеально подходит для помещений Класса 7 ИСО с турбулентным потоком воздуха. Для таких чистых помещений с кратностью воздухообмена более 20 ожидаемое время восстановления меньше 20 минут.

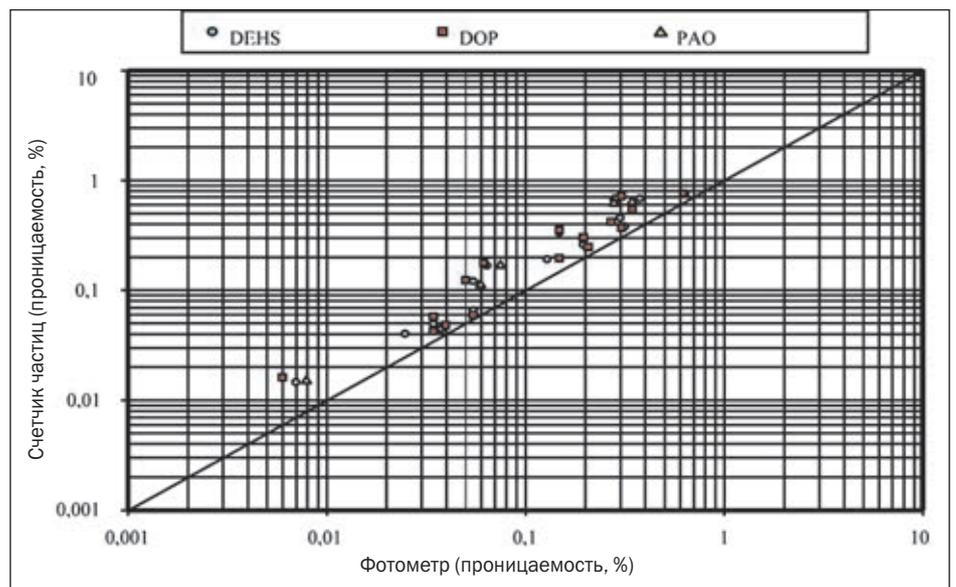


Рис. 4. Корреляция между измерениями протечек HEPA-фильтров счётчиком частиц и фотометром

Однако пункт 14 Приложения 1 GMP ЕС [2] предлагает другое определение: «уровни загрязнения для оснащенного состояния должны достигаться после короткого (15–20 минут – рекомендуемая величина) периода "очистки" помещения при отсутствии персонала и после завершения всех операций».

Определение стандарта ИСО имеет преимущество строго определённого параметра для измерения времени восстановления, что является полезной процедурой для испытания работы установленных систем вентиляции. Однако, определение Приложения 1 GMP ЕС «через заданное время, требуемое для достижения состояния "оснащённое"», оказывается более гибким, например, при определении времени восстановления в помещениях Классов 8 и 9 ИСО, где снижение концентрации в 100 раз в действительности не требуется.

Нет сомнения, что оба определения позволяют получить полезную информацию. Поэтому пользователи могут стремиться к объединению двух этих процедур. В рассматриваемом примере измерения времени восстановления для чистого помещения Класса 7 ИСО можно начать с концентрации частиц > 352 000 частиц размером > 0,5 мкм. Соотношение восстановления 100:1 по стандарту ИСО достигается, когда начальная концентрация уменьшится в 100 раз. Время очистки по GMP можно определить как время сниже-

ния концентрации частиц от 352 000 (Класс 7 ИСО, состояние «функционирующее») до значения 3 520 (Класс 5 ИСО, состояние «оснащённое»), см. рис 5. На зависимость концентрации частиц от времени, полученную в «исходном состоянии», влияет застойная зона в раздевалке. Зависимость «после улучшения» получена после устранения застойной зоны. Таким образом, измерение концентрации частиц ниже допустимого предела для состояния «оснащённое» может дать дополнительную информацию о существовании дестабилизирующих факторов. Чистые помещения Классов 8/9 ИСО характеризуются небольшими относительными колебаниями концентрации аэрозольных частиц, и концентрации в 100 раз больше, чем для этих классов, достаточно сложно получить. Соответственно, если измерение времени восстановления понимать как имитацию (моделирование) перехода между состояниями «функционирующее» и «оснащённое», для Классов 8 и 9 ИСО значительно более реальны изменения концентрации 10:1, чем 100:1.

Контроль частиц размером 5 мкм в помещениях с классом чистоты 5 ИСО

GMP ЕС, требуя определения концентрации частиц размером 5 мкм путем отбора пробы не менее 1 м³ для классификации и мониторинга поме-

щений Класса 5 ИСО, упускает из вида следующие важные факты:

- Следует избегать измерения частиц размером 5 мкм в помещениях Класса 5 ИСО ввиду фоновых помех и плохого разрешения. Малую достоверность результатов подсчёта частиц размером в 5 мкм невозможно полностью компенсировать увеличением времени отбора пробы.
- Определение концентрации частиц размером 5 мкм в 10 раз дороже и отнимает в 10 раз больше времени, чем для частиц 0,5 мкм.
- В настоящее время не существует научных свидетельств о том, что определение частиц размером 5 мкм предполагает улучшение контроля гигиены чистых помещений.
- Нормативы ЕС GMP препятствует гармонизации процедур квалификации и мониторинга чистых помещений.

Даже учитывая последние разработки в области счётчиков частиц, предлагающих значительно более высокие скорости отбора пробы, ситуация не становится лучше: зоны Класса 5 ИСО обычно проектируются настолько малы, насколько это возможно. Счётчик частиц с большой скоростью отбора пробы не может быть помещён в такую зону, так как при этом большой объём воздуха отбирается из небольшого пространства. В небольших зонах, таких как передаточные шлюзы, возврат отобранного объёма пробы обратно в чистую зону может оказывать влияние на перепад давления и кратность воздухообмена в контролируемом пространстве.

Поэтому оправданность контроля частиц размером 5 мкм в чистых помещениях Класса 5 ИСО вызывает серьёзное сомнение. В этом отношении соответствующие процедуры ЕС GMP Приложения 1 следует игнорировать. С другой стороны, учитывая важность нормативов ЕС GMP Приложение 1, по крайней мере, многие европейские специалисты в области фармацевтики чувствуют необходимость измерения частиц размером 5 мкм в помещениях Класса 5 ИСО.

В этом случае, общие расходы, связанные с такими измерениями, можно уменьшить, следуя рекомендациям ИСО 14644-1 по последовательному отбору проб [9]. Эти рекомендации изначально были разработаны для сокращения времени измерения таким образом, чтобы конечный результат можно было бы оценить на основании промежуточных измерений. Так как основной идеей увеличения объёма пробы в Прило-

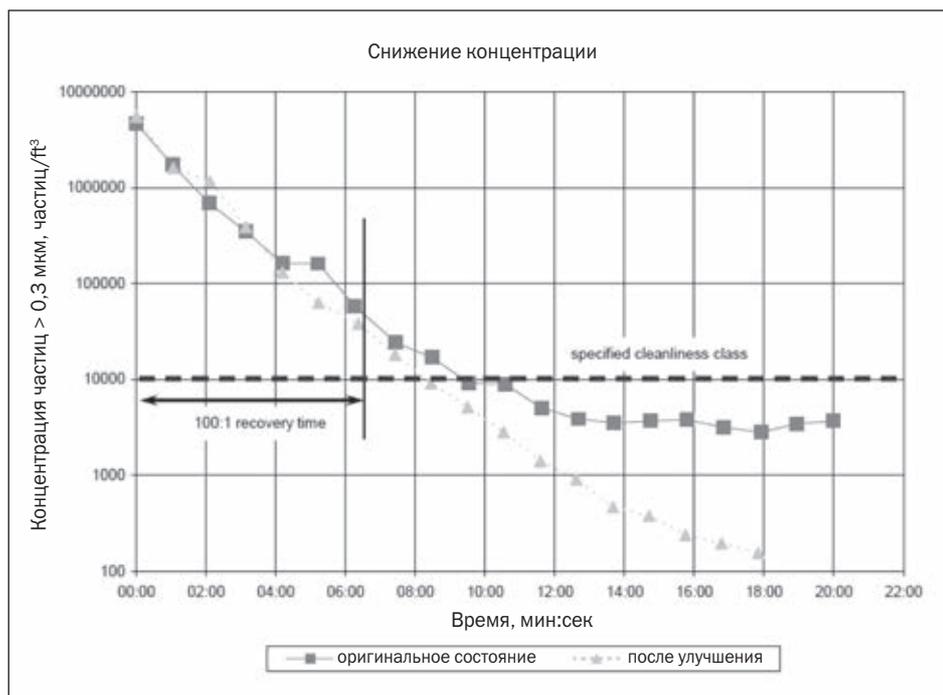


Рис. 5. Снижение концентрации в процессе измерения времени восстановления характеристик чистого помещения

жении 1 GMP ЕС является увеличение чувствительности метода, а не времени отбора пробы, процедура, описанная в стандарте ИСО, вполне применима.

Заключение

Темы, обсуждаемые в данной статье, показывают, как нормативы и рекомендации контролирующих органов в отношении чистых помещений часто охватывают лишь ограниченную область применения. Поэтому пользователи должны тщательно изучать применимость подобных правил, принимая во внимание эксплуатационные характеристики производственного объекта и, если необходимо, рассматривать дополнительные процедуры квалификации/проверки и международные стандарты, такие как ИСО 14644. Одной из причин в расхождении между действующими нормативами и их применением, похоже, является то, что они в недоста-

точной степени учитывают технический прогресс и информацию, оформленную в виде международных стандартов. Поскольку уже давно доказано, что диапазон безопасной работы при эксплуатации чистых помещений значительно шире, чем предполагаемый существующими нормами, резонно рассматривать внедрение более гибких концепций их проектирования, квалификации и эксплуатации.

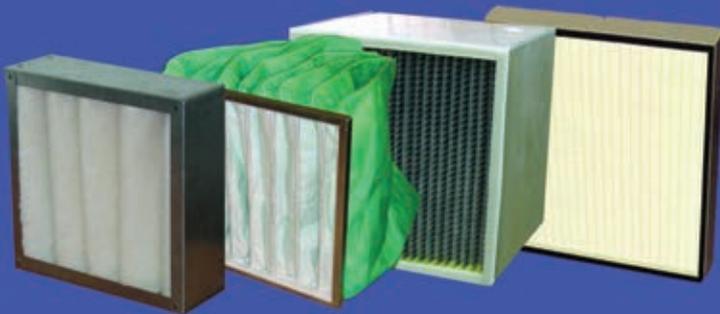
Список литературы

1. ГОСТ Р ИСО 14644-4-2002: Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 4. Проектирование, строительство и ввод в эксплуатацию.
2. European Commission. 2008. *EC GMP guide to good manufacturing practice. Revised Annex 1: Manufacture of sterile medicinal products*. Brussels: European Commission.
3. Center for Drug Evaluation and Research. 2004. *Guideline on sterile drug products produced by aseptic processing*. Rockville, Maryland: US Food and Drug Administration.
4. General Services Administration. 1966. *US Federal Standard 209A: Clean room and work station requirements, controlled environment*. Washington: General Services Administration.
5. Detzer, R. 2004. Reinraumtechnische Schutzkonzepte. In *Reinraumtechnik*, ed. L. Gail and H.-P. Hortig, chapter 5. Berlin/Heidelberg: Springer-Verlag.
6. Moore Jr., D. R., J. G. Marshall, and M. A. Kennedy. 1994. Comparative testing of challenge aerosols in HEPA filters with controlled defects. *Pharmaceutical Engineering*, March/April.
7. HEPA filter leak testing. *Proceedings of the International Symposium on Contamination Control*. Arlington Heights, Illinois: Institute of Environmental Sciences and Technology.
8. ГОСТ Р ИСО 14644-3-2007: Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 3. Методы испытаний.
9. ГОСТ Р ИСО 14644-1-2002: Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 1. Классификация чистоты воздуха. ■



ФИЛЬТРЫ ВОЗДУШНЫЕ

ДЛЯ ЧИСТЫХ ПОМЕЩЕНИЙ ЛЮБЫХ ТРЕБОВАНИЙ ЧИСТОТЫ



ФИЛЬТРЫ КЛАССОВ G3 - H17
ГОСТ Р 51251-99 (EN 779 и EN 1822)

Фильтрующие камеры
(СКФ и ССФ)
для размещения карманных
и складчатых фильтров



Модули (МВ) для
установки HEPA фильтров



127 238, Москва, Дмитровское шоссе, д.46, к.2 тел. (495) 730-81-19; ф.(495) 482-27-01 e-mail: folter@folter.ru www.folter.ru
Представительства: Санкт-Петербург (812) 320-53-34; Н.Новгород (8312) 58-75-16; Екатеринбург (343) 379-42-67; Украина -Харьков (057) 719-35-52
Чехия +420 777 023 917; Непиномьск (86554)34-754